FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE 1972

THESE

N° 13

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Marie DAVID

Né le 6 avril 1945 à SAINT-CLAUDE (Guadeloupe)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES MENINGOCOCCIES SURAIGUES DE L'ADULTE
REMARQUES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES
A propos de deux observations personnelles

Président : M. G. MANIGAND, Professeur

EDITIONS MEDICALES em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Marie DAVID

Né le 6 avril 1945 à SAINT-CLAUDE (Guadeloupe)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES MENINGOCOCCIES SURAIGUES DE L'ADULTE

REMARQUES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

A propos de deux observations personnelles

Président : M. G. MANIGAND, Professeur

EDITIONS MEDICALES EMU ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

A mon Frère,

A tous les miens

A mes Amis.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

A mon Frère,

A tous les miens

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Georges MANIGAND

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour toute l'aide qu'il nous a apportée tant au cours de nos études que pour la rédaction de ce travail, toute la bienveillance qu'il nous a témoignée et le grand honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0005

- A Monsieur le Professeur Félix POILLEUX

- A Monsieur le Professeur Maurice DEPARIS

- A Monsieur le Professeur Daniel ALAGILLE

- A Monsieur le Professeur Félix POILLEUX

- A Monsieur le Professeur Maurice DEPAIRE

- A Monsieur le Professeur Daniel ALAGILLE

A Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATT

A Monsieur le Docteur Gabriel DUCHESNE

P L A N D ' E T U D E

I - INTRODUCTION -

II - OBSERVATIONS PERSONNELLES -

- Observation 1
- Observation 2
- Particularités des observations.

III - COMMENTAIRES

A - Rappel des données principales concernant les troubles de l'hémostase observés au cours de méningococcies suraiguës.

B - Perturbations de l'hémostase dans nos deux observations. - Leur évolution au cours du traitement.

1 - Observation 1

2 - Observation 2

IV - PHYSIOPATHOLOGIE ET DONNEES ANATOMIQUES SUR LES MENINGOCOCCIES SURAIGUES

A - Physiopathologie

B - Anatomie pathologique.

V - EVOLUTION ET PROBLEMES THERAPEUTIQUES

A - Evolution

B - Les facteurs de pronostic

C - Attitude thérapeutique pratique.

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

oOo

I - INTRODUCTION

Les méningococcies fulminantes, avec ou sans purpura, sont des maladies d'une extrême gravité heureusement relativement rares. Leur fréquence, par rapport à l'ensemble des infections méningococciques est estimée de façon variable, entre 0,3 et 3 % (Emile et Amstutz).

Déjà observées par Guelliot (1883), puis par Henoch (1887) qui décrivit le purpura fulminans, enfin par Waterhouse et Friderichsen (1911 et 1918), elles sont plus fréquentes chez le nourrisson et chez les jeunes enfants.

Ces formes particulières de méningococcémies se caractérisent par l'association de plusieurs ordres de faits :

- un syndrome infectieux sévère de nature septicémique (on isole le méningocoque à partir du liquide céphalo-rachidien et des hémocultures).
- Un syndrome neurologique grave avec troubles de la conscience et avec ou sans signes méningés.
- Des troubles hémodynamiques pouvant aller de l'hypotension jusqu'à l'état de choc.
- Un purpura dont l'extension rapide et l'intensité ont justifié le terme de fulminans.

En fait, bien que très fréquent, il est inconstant et d'importance variable allant de quelques pétéchies et taches ecchymotiques jusqu'au purpura ecchymotique extensif, pouvant devenir presque généralisé et nécrotique.

- Associés ou non au purpura, existent souvent des troubles de l'hémostase pouvant évoquer une coagulation intravasculaire disséminée (C.I.V.D.), posant alors des problèmes très difficiles tant sur le plan physiopathologique

que dans le domaine thérapeutique où de nombreuses études ont souligné l'intérêt du traitement héparinique.

Bien que ces affections se rencontrent le plus souvent en milieu pédiatrique, elles n'épargnent pas l'adolescent ou l'adulte jeune. Les deux observations qui font l'objet de ce travail, recueillies dans le service du Docteur Duchesne à qui nous tenons à exprimer notre respectueuse gratitude, illustrent ce fait. Elles nous permettent de rappeler à la lumière des nombreux travaux consacrés à ce sujet, les problèmes essentiels d'ordre physiopathologique et thérapeutique soulevés par ces affections si redoutables.

oOo

II - OBSERVATIONS

- Observation n° 1 -

Monsieur Marcel B... 18 ans, est hospitalisé à l'hôpital International de l'Université de Paris (service du Docteur Duchesne) le 5.4.71 à une heure du matin pour :

- état de choc
- hyperthermie
- purpura des membres.

Antécédents : on retrouve la notion très importante d'un cas de méningite cérébrospinale, deux mois auparavant, dans la caserne où résidait ce jeune garçon.

Les troubles ont débuté 12 heures plus tôt par des myalgies des jambes, puis des céphalées ; enfin, un état confusionnel est apparu peu avant l'hospitalisation.

A l'arrivée dans le service : malade en coma de stade I, nuque discrètement raide, purpura des 4 membres prédominant aux membres inférieurs, atteignant les oreilles et l'abdomen. θ ° à 40°.

Etat de choc avec T.A. maxima à 8, alors que la minima ne peut être précisée.

Fréquence respiratoire entre 40 et 64/minute.

Le pouls est à 130. La pression veineuse centrale (P.V.C.) à 13,5 cm. d'eau.

Une ponction lombaire effectuée à l'arrivée montre un L.C.R. trouble dont l'analyse montre : albuminorachie 1 g./l. - 490 éléments/mm.^{3} avec prédominance de polynucléaires altérés.

Diplocoques à l'examen direct qui se révèleront à la culture être des méningocoques.

Les hémocultures faites à l'arrivée permettront également l'isolement de méningocoque.

- Evolution - Celle-ci sera schématisée selon les différents syndromes.

1 - Evolution de l'état de choc et de l'état hémodynamique

Après perfusion d'un flacon d'une solution macromoléculaire (Plasmagel* - 500 cc.) (le malade ayant déjà reçu pendant son transport 1 flacon de Dextran-Sorbitol* (500 cc.) et 240 mg. de bétaméthasone), la T.A. s'élève à 11/6, mais rapidement la différentielle se pince de nouveau, la maxima restant à 11. Cet état tensionnel persiste jusqu'au 6.4.71 vers 20 heures.

La diurèse reste cependant satisfaisante bien que le malade ait eu une insuffisance rénale avec azotémie à 1 g./l. et concentration uréique urinaire à 6 g./l. Dans les 48 heures suivantes, la fonction rénale se normalise. Dans la semaine suivante (du 8 au 15) l'état hémodynamique demeure satisfaisant.

2 - Evolution de l'état infectieux

La $\theta°$ reste autour de 39° les 2 premiers jours. Le purpura cesse de s'étendre le 2e jour. La leucocytose à l'entrée est de 11.500 G.B. dont 68 % de P.N.

Le traitement institué après ponction lombaire et hémocultures est le suivant :

- pénicilline G. 40 millions/jour en I.V.
- chloramphénicol hydrosoluble (solnicol*) 2 g./jour en I.V.
- sulfamérazine sodique (solumédine*) 2 g./j. en I.V.
- corticothérapie bétaméthasone : 12 mg./j. puis H.S.H. 1.500 mg./j. par voie intraveineuse
- traitement anti-ulcéreux systématique et pansements gastriques.

La pénicilline G. et le chloramphénicol sont remplacés le 3e jour par Ampicilline : 12 g. puis 16 g./j. en I.V.

Huit jours après le début des troubles (le 13 avril), la θ° est pour la première fois au-dessous de 37°5.

Cependant de nouvelles élévations thermiques se produisent, et à partir du 13 avril, l'état des membres inférieurs et des mains s'aggrave, évoluant vers un purpura gangréneux.

3 - Evolution de l'état neurologique :

Le coma, stade I ou II léger, persiste plusieurs jours.

Il n'existe pas de syndrome déficitaire ni de signes en foyer. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

On ne note qu'une tachypnée d'abord à 60 par minute le 1er jour, puis à 30-35 ensuite, entraînant une alcalose gazeuse.

Le coma ne régresse qu'à partir du 11 avril (le 7e jour). Le 8e jour après son admission, l'état de conscience est satisfaisant.

4 - Evolution métabolique

On note :

- l'absence d'acidose métabolique. L'hyper-ventilation étant d'origine centrale.

- Un catabolisme intense avec élimination urinaire azotée allant jusqu'à 90 g./jour.

- une kaliurèse importante (> 200 mEq./jour).
- une natriurèse inférieure à 40 mEq. les premiers jours.

5 - Evolution de l'hémostase. (Les différents examens ont été réalisés par le laboratoire de pharmacie et de biologie de l'Hôpital International de l'Université de Paris).

Une première étude de la coagulation 5 heures après l'arrivée du malade montre une discrète hypocoagulabilité chronométrique au temps de Howell (3' 15" pour témoin à 2' 15"), et structurale avec un I.P.T. (indice de potentiel thrombodynamique) à 3,5 (La Normale étant entre 6 et 10. Confert Raby (25) -) au Thrombo-élastogramme (T.E.G.) p.r.p.

L'am' au T.E.G. p.d.p. est à 19 ($N^{al.} \geqslant$ 20) témoignant d'une discrète baisse du fibrinogène sanguin.

Le complexe prothrombique est à 37 % avec les cofacteurs suivants

- f. II : 50 %
- f. V : 27 %
- f. VII : 25 %

Il n'existe pas de fibrinolyse pathologique au test de Von Kaulla.

Les plaquettes sont à 24.000/mm^3

Bien que cet ensemble évoque une coagulation intravasculaire disséminée (C.I.V.D.), on décide de surseoir au traitement héparinique, le malade étant hypocoagulable.

Le lendemain, le malade est iso-coagulable au temps de Howell, mais hypocoagulable structuralement (I.P.T. à 1,8).

Le complexe prothrombinique et les cofacteurs sont remontés aux alentours de 60 % (sauf de VII 45 %...).

L'am' est à 17, témoin d'un fibrinogène encore un peu abaissé. Les plaquettes sont à 11.000/$mm.^3$.

On décide donc d'apporter 1 flacon de sang frais (qui apporte en plus du P.P.S.B., le facteur V, le facteur VIII et des plaquettes), six concentrés plaquettaires et le traitement par héparine est commencé : 25 mg. à la première injection I.V.

Les doses d'héparine sont très vite augmentées pour obtenir une hypocoagulabilité satisfaisante.

Malgré une héparinothérapie très importante (jusqu'à 650 mg. d'héparine/jour) et de très nombreux concentrés plaquettaires (40 en 4 jours), les plaquettes restent basses : entre 14.000 et 27.000/$mm.^3$ avec lyse plaquettaire visible au microscope, après transfusion plaquettaire ; et l'héparinémie circulante, appréciée par le temps de thrombine (le fibrinogène s'étant normalisé) semble nulle.

A partir du 8.4.71, c'est-à-dire 3 jours après l'arrivée à l'hôpital (l'héparinothérapie ayant été entreprise le 6) les cofacteurs, le fibrinogène

étant redevenus normaux, il ne persiste qu'une thrombopénie importante avec lyse plaquettaire visible au microscope après chaque transfusion de plaquettes, malgré l'héparinothérapie.

Pour obtenir un traitement anticoagulant plus efficace, on multiplie les injections intraveineuses d'héparine : 50 à 75 mg. toutes les 3 heures.

A partir du 9 avril (5e jour) la numérotation des plaquettes après transfusion de culots plaquettaires est satisfaisante, 117.000/mm.^{3} (sans lyse au microscope) et le demeure par la suite.

(Voir tableaux de l'hémostase).

Dans la semaine du 15 au 22, l'état général s'améliore progressivement.

- la $\theta°$ reste cependant aux alentours de 38°
- l'alimentation per os est reprise très progressivement
- les problèmes d'hémostase sont résolus
- l'héparinothérapie relayée par l'héparinate de calcium est poursuivie (3 fois 150 mg./j. c'est-à-dire 3 fois 0,6 ml./jour).

6 - L'évolution des troubles trophiques devient alors la préoccupation essentielle.

Une suppuration des membres inférieurs apparaît malgré l'adjonction de gentamycine à l'ampicilline (présence de colibacilles dans les phlyctènes des membres inférieurs) ainsi qu'un léger emphysème sous-cutané au niveau des jambes.

Le 22 avril (18e jour) l'état des lésions nécrotiques est le suivant :

* M.S. gauche : nécrose cutanée du dos de la main, gangrène sèche des phalangettes du 4e et du 5e doigt.

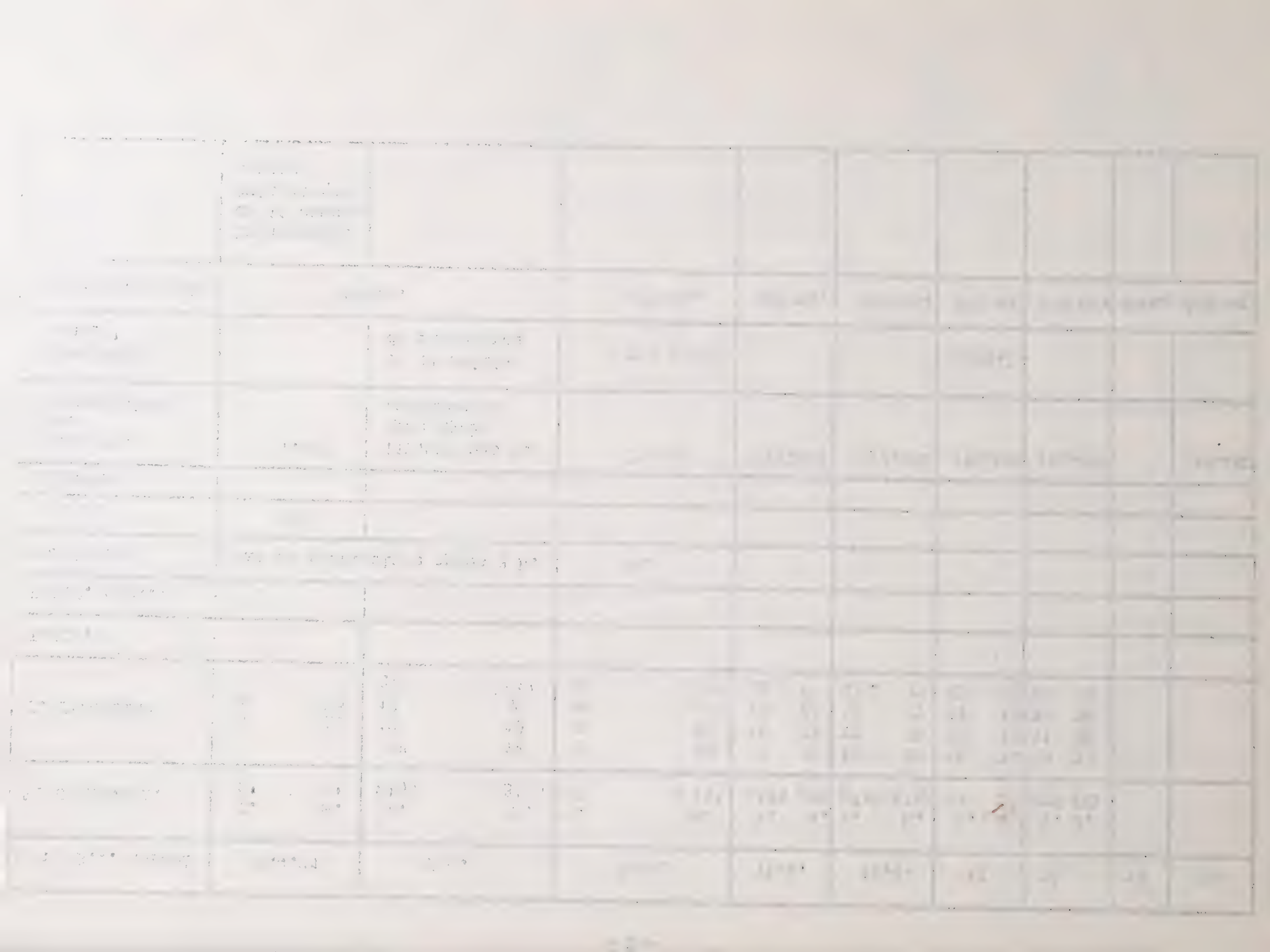
* M.S. droit : nécrose cutanée du dos de la main, et gangrène sèche de la phalangette du 3e doigt.

* M.I. gauche :

- nécrose cutanée de la partie antéro-externe de la cuisse sur une hauteur d'une dizaine de cms., sur 4 à 5 cms. de large.

Marcel B...	5.4.71	6.4.71	6.4.71 16h30	6.4.71 17h30	7.4.71	7.4.71	8.4.71	8.4.71
T. de Howell.	T. 2'15 M. 3'15"	T. 2' M. 2'			T. 2'15 M. 3'	T. 2'05 M. 2'10	T. 2'15 M. 2'50	T. 2'15 M. 2'15
T. de Thrombine	10 12 13 15 18 23 25 29	10 10 13 15 17 20 27 30			10 12 15 16 23 25	10 10 11 11 15 14 25 25	9 8 12 12 16 15 25 28	10 10 13 13 17 17 40 41
I.P.T.	3,5	1,8	8		3,6			
P.D.F. et recherche d'hypercoagulabilité potentielle n'ont pas été faits								
Von Kaulla	Pas de fibrinolyse après 3 heures				id.	id.	id.	id.
Taux de Prothrombine	37 %	57 %			67 %		67 %	
Cofacteurs II	50 %	60 %			80 %		90 %	
Cofacteurs V	27 %	75 %			75 %		70 %	
Cofacteurs VII	25 %	45 %			100 %		80 %	
Plaquettes lyse plaquettaire visible	24.000 non	11.000 non		14.000 lyse plaquettaire	12.000 non	27.000 avec lyse plaquettaire	19.000 non	73.000 avec lyse plaquettaire
Fibrinogène ou am'	19	17		42				
Héparinothérapie			Début de l'héparinothérapie à 16 h. le 6.4.71 75 mg.		300 mg.		375 mg.	
Traitement			1 flacon de sang frais + 6 concentrés plaquettaires			15 concentrés plaquettaires	8 concentrés plaquettaires	-

Mr. B... Marcel	9.4.71	9.4.	10.4.	11.4.	12.4.	13	14	15	16
T. de Howell.	T. M. 2' 6'	T. M. 2'50 3'15	T. M. 2' 6 15'	T. M. 2'45 2'45	T. M. 2'15 2'25	T. M. 2' 2'	T. M. 2'15 4'15		
T. Thrombine	11 >32 15 >2	8" 12 12 19 18 30 31 >1'	9 14 11 22 16 >1' 24 >1'	9 12 11 15 17 23 33 > 60.	10 15 15 20 17 27 23 35	10 10 13 13 17 18 25 27	9 13 11 20 16 28 24 48		
I.P.T.									
P.D.F. etc...									
Von Kaulla	Pas de fibrinolyse après 3 h.		id.						
T.P.	80 %								
Cofacteurs									
Plaquettes lyse plaquettaire	81.000	117.000 pas de lyse après transfusion	89.000	175.000	277.000	175.000	192.000		216.000
fibrinogène ou am'		de 11 unités de plaquettes	7,1 g./l.			4,9g.l.			
Héparinothérapie	360 mg.		470 mg.	350 mg.	550 mg.	600 mg.	650 mg.	600mg	475 mg
	Transfusion de 11 concentrés plaquettaires								



- Nécrose cutanée infectée des 2/3 inférieurs de la jambe, circulaire avec quelques intervalles de peau saine, et gangrène sèche de l'extrémité de tous les orteils.

* M.I. droit : état pratiquement identique mais la cuisse est intacte.

* De plus, rétractions tendineuses au niveau des phalanges des pieds et des mains, des 2 poignets et des 2 pieds avec nette prédominance droite.

Le malade est alors transféré au centre de brûlés de l'hôpital Percy pour le traitement chirurgical des séquelles de son purpura.

Plusieurs séries de greffes cutanées y sont faites, accompagnées d'amputations.

Une artériographie des membres inférieurs, faite 3 mois après le début de la maladie montre des lésions d'artériopathie généralisée avec artères filiformes.

Fin juillet, un nouvel épisode fébrile, en relation avec des lésions gangréneuses nécessite une nouvelle amputation au tiers moyen de la jambe droite.

Six mois après le début de la maladie, les séquelles sont les suivantes :

- M.I.G. : amputation de l'avant-pied, le malade conservant le talon,
- M.I.D. : amputation au 1/3 moyen de la jambe,
- M.S.G. : amputation de la plupart des doigts
- M.S.D. : amputation d'une phalange.

L'état des autres doigts est fonctionnel, après greffes, mais il existe des rétractions tendineuses des fléchisseurs assez marquées.

oOo

Note au sujet du thrombo-Elastogramme (T.E.G.)

* L'an' est l'amplitude maxima d'écartement des 2 branches du tracé fait sur plasma déplaquetté (p.d.p.). Il reflète l'importance et l'état du fibrinogène sanguin.

* L'am est l'amplitude maxima d'écartement des 2 branches du tracé fait sur plasma riche en plaquettes (p.n.p.). Il reflète l'importance quantitative du fibrinogène et des plaquettes.

* L'I.P.T. ou Indice de Potentiel Thrombodynamique est un indice de coagulabilité globale, mais surtout structurale (61).

$$\text{l'I.P.T.} = \frac{Emx}{k}$$

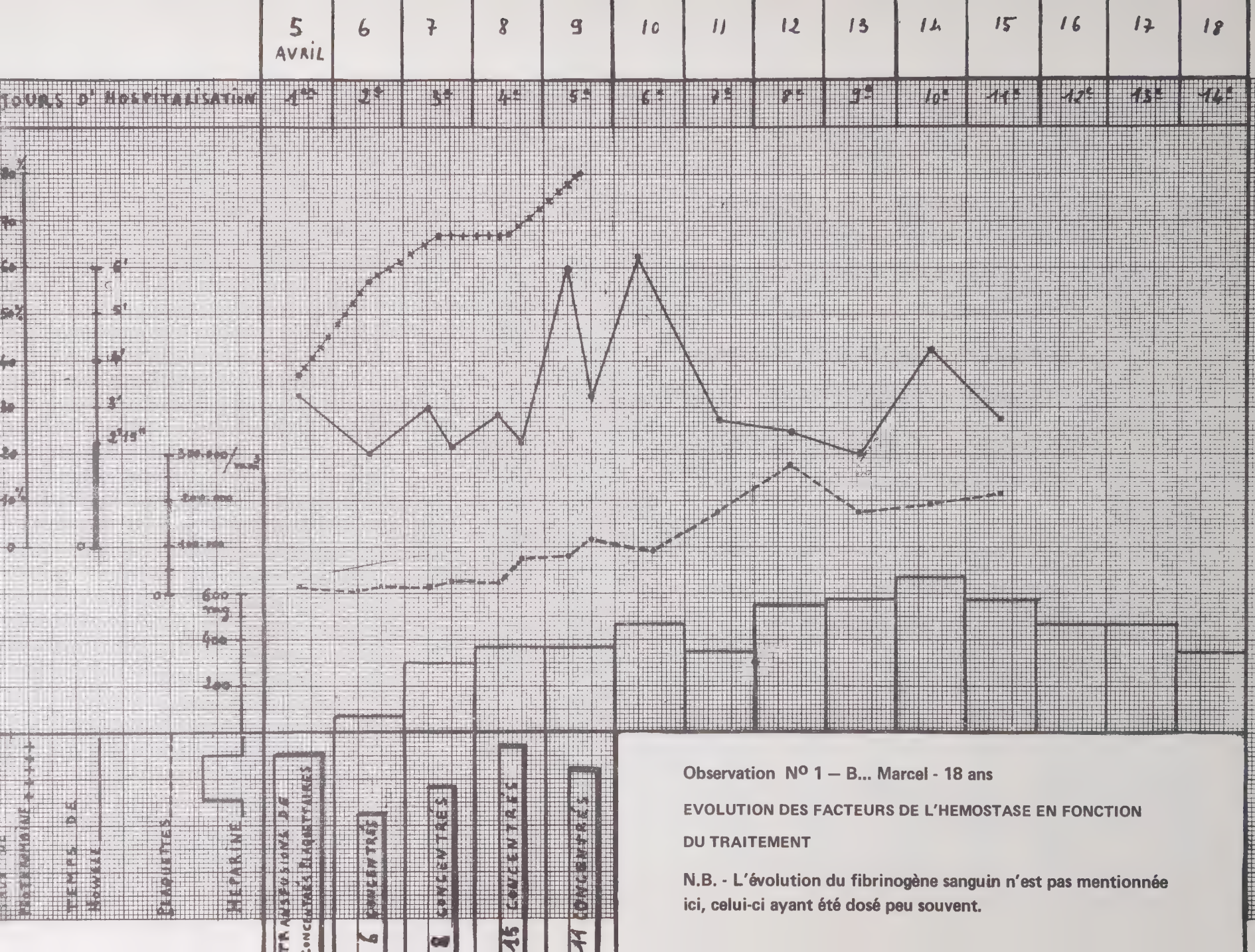
$$Emx = \frac{100\ am}{100-am}$$ - k étant donné par le T.E.G.

- L'I.P.T. normal est compris entre 6 et 10, et indique théoriquement une iso-coagulabilité.

- Supérieur à 10 ou même 15, il indique une hypercoagulabilité.

- Inférieur à 6, il est l'indice d'une hypocoagulabilité.

oOo



Observation Nº 1 — B... Marcel - 18 ans

EVOLUTION DES FACTEURS DE L'HEMOSTASE EN FONCTION DU TRAITEMENT

N.B. - L'évolution du fibrinogène sanguin n'est pas mentionnée ici, celui-ci ayant été dosé peu souvent.

- Observation n° 2 -

Monsieur François M... 23 ans, est hospitalisé le 6.5.71 pour syndrome méningé et θ ° à 40°, à l'hôpital de la Cité Universitaire.

L'affection a débuté la veille par des céphalées. Pas de notion de contage.

L'examen montre un syndrome méningé net. Le malade est dans un état d'obnubilation. Il existe de petites taches purpuriques sur les 4 membres et le tronc, de 1 à 2 mm. de diamètre.

La tension artérielle, de 8/5 lors de l'admission s'abaisse dans les heures suivantes à 6,5/5, sans autre signes de choc.

Après transfert dans le service de Réanimation (service du Docteur Duchesne), le malade reçoit 1 flacon de gélatine fluide modifiée (500 cc. - plasmagel*), la pression veineuse centrale étant à 10 cm. d'eau.

La pression artérielle remonte rapidement à 10 pour la maxima, mais la pression différentielle reste diminuée. Elle ne s'élargira que le lendemain.

- La diurèse et la fonction rénale restent normale,
- l'hémogramme montre une polynucléose à 11.000 G.B. dont 70 % de P.N.

Des hémocultures et une ponction lombaire sont faites et le traitement suivant est entrepris :

- ampicilline 12 g./j. par voie I.V.
- sulfamérazine sodique (solumédine) 2 g./j. en I.V.
- hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg./j. en I.V.

Le liquide céphalo-rachidien est purulent et les hémocultures montreront ultérieurement la présence du méningocoque.

Le purpura ne s'étend pas.

Evolution de l'hémostase - (les différents examens ont été réalisés par le laboratoire de pharmacie et de biologie de l'Hôpital International de l'Université de Paris).

L'exploration de l'hémostase montre, dès le premier jour, une baisse du taux de prothrombine (T.P.) à 42 % ; les plaquettes sont à 275.000/mm^3.

Le fibrinogène est à 5,20 g.

Il n'existe pas de fibrinolyse pathologique au test de Von Kaulla.

Le lendemain (2e jour) les plaquettes sont à 50.000/mm^3 et la T.P. est à 35 %.

Les cofacteurs sont à :

- f. II 70 %
- f. V 65 %
- f. VII 21 %.

Le fibrinogène n'a pas été dosé.

- Le malade est légèrement hypocoagulable au temps de Howell(3' pour témoin à 2').

Un traitement par l'héparine est alors commencé ce même jour et le malade reçoit également :

- 1 flacon de sang frais
- 3 ampoules de P.P.S.B.
- 5 concentrés plaquettaires.

L'héparine est faite à la dose de 37 puis 50 mg. toutes les 3 heures en intraveineux (soit 300 puis 400 mg./jour).

Si le T.P. se normalise alors rapidement, le taux des plaquettes ne s'élève pas de façon nette malgré les transfusions de concentrés plaquettaires.

Le 5e jour, le malade est largement hypocoagulable au temps de Howell, sous héparinothérapie, et le temps de thrombine allongé témoigne d'une bonne héparinémie circulante - (cf. tableau évolutif de l'hémostase).

Les plaquettes n'ont pas été comptées depuis le 3e jour. Le purpura, discret, ne s'est pas étendu depuis le début de la maladie.

L'évolution est alors satisfaisante et les taches purpuriques disparaîtront rapidement.

Le syndrome infectieux s'atténuera rapidement sous antibiothérapie. Il n'y aura aucune complication.

oOo

François M... 23 ans	6.5.71	7.	7.	8.	10.
Taux de Prothrombine (complexe prothr.)	42 %	35 %	100% (ms trait[t] héparinique)	67% (héparinémie très faible)	67 % mais héparinothérapie importante
Cofacteurs II V VII		70 % 60-75 % 21 %		85 % 33 % 85 %	85 % 82 % 60 %
Fibrine	5,20 g./l.				
Plaquettes	275.000	50.000	85.000	77.000	
Temps de Howell.	Légère hypocoagulabilité T = 2'10 M = 2'45	Hypocoagulabilité + nette T = 2' M = 3'	Hypocoagulabilité satisfaisante T = 2'20 M = 4'15	T = 2' M' = 3'	T = 2' M = 6'45
Von Kaulla	Pas de fibrinolyse après 3 heures	id.	id.	id.	id.
Héparinothérapie			Début de l'héparinothérapie 300 mg. en 8 fois	400 mg. en 8 injections IVD	Passage à la Calciparine
Temps de Thrombine	Temps du témoin et du malade identiques	id.	témoigne d'une héparinémie circulante satisfaisante	témoigne d'une héparinémie circulante très faible	témoigne d'une héparinémie importante
			Dosage fait 2 heures après transfusion de 5 unités de plaquettes, 1 sang frais, 3 PPSB.		

PARTICULARITES DES OBSERVATIONS

L'observation 1 est un exemple de méningococcie suraiguë, chez un jeune homme de 18 ans sans antécédents, remarquable par :

- l'intensité de l'état de choc,
- l'importance des troubles de la conscience,
- la gravité du syndrome infectieux,
- l'extension et la diffusion du purpura nécrotique
- l'importance des séquelles trophiques, ayant malheureusement conduit à plusieurs ordres d'amputations.

- Elle est en outre très particulière par les troubles de l'hémostase qui ont fait l'objet d'une étude complète et qui comportaient essentiellement :

- une grande thrombopénie
- une fibrinopénie modérée
- l'abaissement des facteurs de la coagulation dits consommables mais également d'un facteur non consommable qui est le VII.

- Elle tire également son intérêt des problèmes thérapeutiques qu'elle a soulevés et de l'incidence que peuvent avoir eu sur l'évolution favorable l'héparinothérapie et les transfusions de plaquettes.

L'observation 2 est celle d'une méningococcémie aiguë où, aux manifestations habituelles de la maladie, s'associent :

- un effondrement de la pression artérielle

- et des troubles de l'hémostase dont les éléments essentiels sont :

  - une thrombopénie modérée mais certaine -
  - un abaissement très modéré des facteurs de la coagulation dits consommables et un abaissement beaucoup plus important du facteur non consommable qui est le VII.

Le traitement a comporté également l'emploi de l'héparine et l'utilisation de concentrés plaquettaires.

oOo

III - COMMENTAIRES

A - Rappel des données principales concernant les troubles de l'hémostase observés au cours des méningococcies suraiguës.

Au cours du choc des méningococcies fulminantes comme lors de tout état de choc, peuvent exister des désordres de l'hémostase. Ils peuvent être groupés sous le terme général de "coagulopathies du choc" sans présumer de leur mécanisme physiopathologique.

Ces troubles de l'hémostase consistent en :

* diminution des plaquettes sanguines
* diminution du fibrinogène sanguin (inconstante)
* diminution du T.P. et des cofacteurs II, V, VII, IX, X
  Le VIII est souvent diminué mais aussi parfois normal ou augmenté (59)
* perturbation des tests de coagulabilité (T. de Howell généralement allongé).

Bien que les travaux soient nombreux sur ce sujet, le problème n'est pas complètement résolu de savoir, pour les méningococcies fulminantes :

* si ces troubles de la coagulation sont uniquement la conséquence du choc (choc toxi-infectieux pour les méningococcies).
* S'ils ont un rôle dans le déclenchement du choc
* et si leur présence aggrave en elle-même le choc.

Ces troubles de l'hémostase peuvent être interprétés selon deux grandes théories physiopathologiques :

1 - La coagulation intravasculaire disséminée (C.I.V.D.)
2 - La souffrance hépato-cellulaire au cours du choc (ou foie de choc).

1 - La C.I.V.D. : le diagnostic de C.I.V.D. peut se faire sur l'association des signes biologiques suivants :

a - thrombopénie

b - abaissement du fibrinogène sanguin.

Cependant, pour certains, un fibrinogène normal ne permettrait pas d'exclure le diagnostic de C.I.V.D., soit que son "turn-over" puisse être accéléré (3, 63) soit qu'il existe avant la maladie une hyperfibrinogénémie et que sa diminution ne soit que relative, (73).

c - Allongement du temps de Quick et abaissement des cofacteurs II, V, VIII.

Mais il y a théoriquement un taux normal des facteurs non consommés par la coagulation, c'est-à-dire le VII, le IX et le X.

En fait, lors des chocs graves, le VII est souvent abaissé.

Une explication possible est la suivante (3, 26, 74).

- Lors de la coagulation in vitro, le VII est activé mais n'est pas consommé.

- Lors de la coagulation in vivo, n'étant pas consommé il est cependant activé et épuré par l'organisme. Pour expliquer sa diminution dans la C.I.V.D., autrement que par une consommation, on pense que le VII ainsi activé est épuré beaucoup plus rapidement que dans des conditions normales avant que le foie n'ait le temps de le renouveler.

d - La mise en évidence des produits de dégradation de la fibrine (P.D.F.) (64) et des complexes-solubles (44, 60, 65).

e - La mise en évidence d'une hypercoagulabilité potentielle, c'est-à-dire d'une activité thromboplastique importante (le plasma du malade raccourcissant le temps de Howell d'un plasma normal (71).

Et lors de la vérification anatomique, le diagnostic de C.I.V.D. peut également être fait ou confirmé par la mise en évidence de microthrombi fibrinoïdes dans les organes tels que :

- les reins - les surrénales
- les poumons - le foie
- la muqueuse digestive.

Cependant, ces dépôts fibrinoïdes sont très inconstants et généralement très peu nombreux.

Et souvent le diagnostic biologique ne peut pas être confirmé par l'examen anatomopathologique (confert chapitre "anatomopathologie").

Mais cela n'est pas un argument formel contre le diagnostic de C.I.V.D.

En effet, la rareté des microthromboses pourrait s'expliquer d'une part et surtout par la rapidité de survenue de la fibrinolyse après formation des microthrombi et d'autre part par la fibrinolyse post-mortem qui nécessite de faire rapidement les prélèvements biopsiques ou nécropsiques.

Les études expérimentales pourraient venir à l'appui de cette hypothèse.

En effet, expérimentalement, les microthromboses chez le chien, nombreuses dans les 20 premières minutes, ont pratiquement disparu au bout d'une heure, lors de la perfusion intravasculaire de thromboplastines (3). Mais la prudence reste nécessaire avant toute conclusion formelle, car il n'est pas sans risque de vouloir extrapoler en pathologie humaine, les données de l'expérimentation.

2 - Le foie de choc : ou souffrance hépatocellulaire au cours du choc.

L'état de choc crée dans certaines circonstances une souffrance hépatocellulaire avec, entre autres redoutables conséquences un effondrement des éléments du complexe prothrombique.

Pour certains auteurs (74) 2 éléments seraient nécessaires pour produire cette souffrance cellulaire hépatique :

- une anoxie générale hépatocellulaire (qui existe dans l'état de choc)
- des modifications de la circulation locale intra-hépatique.

Il faut toutefois remarquer que lors des septicémies à méningocoques avec choc, si l'anoxie générale existe, "le facteur local hépatique n'est pas évident" (Vergoz). "Bien qu'une atteinte hépatique ait été reconnue au cours des septicémies à streptocoques ou à bacilles gram négatif, il semble que des

faits semblables n'aient pas été précisément recherchés au cours des septicémies (....) à méningocoques" (Vergoz).

D'autre part, le syndrome du foie de choc à lui seul n'explique pas la thrombopénie, ni l'abaissement rapide du fibrinogène.

Et il faut donc recourir pour expliquer ces faits au mécanisme de la C.I.V.D. qui peut, pour Vergoz, se surajouter au foie de choc.

Cependant, pour ce même auteur, s'inscrivent contre le diagnostic de C.I.V.D. :

- la diminution modérée et même parfois l'absence de diminution du fibrinogène.

- la non-diminution fréquente du facteur VIII qui peut être normal ou même élevé, alors qu'il doit être consommé lors de la coagulation intravasculaire (59).

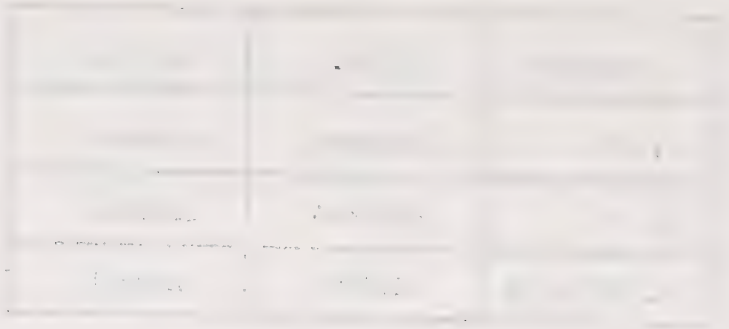
Pour Vergoz, la C.I.V.D. seule n'explique pas la diminution des facteurs VII et X, et force est d'envisager pour expliquer ces anomalies, un autre mécanisme, sans exclure pour autant une C.I.V.D. à un moment donné de l'évolution.

Facteurs	I.C.H.	C.I.V.D.
f. II	diminué	diminué
f. V	diminué	diminué
f. VII et X	diminué	normal

tableau, d'après Vergoz, comparatif des facteurs de l'hémostase au cours théoriquement de la C.I.V.D. et de l'insuffisance cellulaire hépatique (I.C.H.)

- Enfin, 2 faits sont mal expliqués par le seul phénomène de souffrance hépatocellulaire aiguë :

a - La diminution rapide des éléments du complexe prothrombique : l'abaissement étant parfois trop rapide, se manifestant en quelques heures, alors qu'il faudrait théoriquement 12 heures d'insuffisance cellulaire hépatique pour faire passer le taux du facteur VII de 100 % à 12,5 %.



On tente alors d'expliquer cela par le fait que sa $\frac{1}{2}$ vie (normalement de 4 heures) doit être très raccourcie dans les circonstances pathologiques (74).

b - La remontée très rapide de ces mêmes facteurs, lorsque le malade n'est plus en état de choc. L'explication en est difficile.

Une fuite de protides plasmatiques vers la lymphe au cours du choc endotoxinique a été démontrée pour le fibrinogène par S. Chien (16). Cette explication satisfaisante pour le fibrinogène, ne l'est malheureusement pas pour les autres facteurs protidiques de l'hémostase (16, 26).

Au total, l'interprétation physiopathologique la plus satisfaisante des troubles de la coagulation au cours du choc fait intervenir le phénomène de coagulation intravasculaire disséminée.

Mais il faut souligner l'importance de la souffrance hépatique dont il est encore actuellement difficile d'apprécier l'incidence exacte dans de tels syndromes.

B - Perturbations de l'hémostase dans nos observations personnelles. - Leur évolution au cours du traitement

I - Observation 1 -

1 - La C.I.V.D. semble avoir été très probable jusqu'au 3e jour :

- thrombopénie $<$ 20.000
- fibrinopénie : am' = 17
  limite inférieure de la normale : 20
- diminution des cofacteurs plasmatiques (y compris le VII...).

2 - La thrombopénie ayant été très importante, (11.000 plaquettes/mm^3 le 2e jour), les risques hémorragiques (méningés et digestifs en particulier) ont semblé devoir être prévenus par la transfusion de plaquettes, d'autant plus que le liquide d'aspiration gastrique était déjà sanglant. Ces transfusions ont été faites tout en sachant que les plaquettes transfusées risquaient d'être rapidement lysées.

Et en effet, immédiatement après les transfusions des concentrés plaquettaires, on observait une lyse plaquettaire au microscope.

La thrombopénie, une fois les autres troubles de la coagulation corrigés, a persisté plusieurs jours malgré les transfusions de concentrés plaquettaires, faites d'ailleurs en même temps qu'une héparinothérapie.

Cette thrombopénie semble due à un processus actif de lyse qui a persisté plusieurs jours et a cessé le 5e jour. Ce processus pourrait être une atteinte directe des plaquettes par l'endotoxine méningococcique encore en circulation, non encore complètement épurée (3, 9).

3 - En même temps que les transfusions plaquettaires, on a dû employer des doses importantes d'héparine (600 mg./jour) pour obtenir une hypocoagulabilité satisfaisante.

Les 3 premières transfusions plaquettaires ont été suivies d'une diminution de l'hypocoagulabilité au temps de Howell pour la 2e et la 3e.

Lors de la première transfusion plaquettaire, il y avait également eu une diminution de l'hypocoagulabilité, (l'I.P.T. passant de 1,8 à 8) mais le malade venait de recevoir un flacon de sang frais.

La diminution de l'hypocoagulabilité a été attribuée à la libération lors de la lyse plaquettaire du facteur 4 (facteur anti-héparine), ainsi que du facteur 3 et des thromboplastines (les plaquettes étant lysées rapidement après transfusion plaquettaire).

De toutes façons, les facteurs plaquettaires ainsi libérés (thromboplastines, facteur 3, facteur 4) accélèrent le processus de coagulation et le facteur 4 peut précipiter la fibrine à partir des monomères solubles (provenant de la dégradation du fibrinogène) par une action non enzymatique (9).

- Il est donc permis de se poser les questions suivantes :
  - les transfusions de plaquettes sont-elles nécessaires ?

Si l'on raisonne, pour les plaquettes, par analogie avec les déglobulisations, il est bien certain qu'une thrombopénie majeure appelle la transfusion de plaquettes en raison des risques hémorragiques (notamment digestifs et cérébraux-méningés dans le cas présent).

- Les transfusions plaquettaires peuvent-elles être nuisibles ?

a - Sous couvert d'une héparinothérapie, elles semblent sans danger.

b - Cependant, la libération du facteur 4 lors de la lyse plaquettaire peut précipiter la fibrine par une réaction non enzymatique (9), sur laquelle l'héparine n'a peut-être aucune prise.

Donc il semble que les transfusions de plaquettes dans la C.I.V.D. du choc endotoxinique puissent entretenir la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble.

Les références à ce sujet sont rares dans la littérature, car d'une part les transfusions de plaquettes ne sont possibles que par l'intermédiaire d'un centre de transfusion proche et d'autre part chez la plupart des malades décédés de choc méningococcique réfractaire, la mort semblait due au choc principalement et les problèmes de coagulation paraissaient généralement secondaires ou n'avaient pas eu le temps d'être analysés.

- Dans l'observation n° 1, les transfusions plaquettaires ont-elles joué un rôle et lequel ?

Les plaquettes transfusées semblaient lysées immédiatement - encore que l'interprétation de la nature exacte de ce phénomène observé "in vitro" puisse soulever un problème difficile - Ce phénomène de lyse après transfusion a persisté jusqu'au 4e jour et l'intérêt de transfusions plaquettaires a semblé nul, c'est-à-dire qu'il n'a pas relevé le niveau des plaquettes.

Le 5e jour, les transfusions plaquettaires ont été suivies d'une élévation du taux des plaquettes, celles-ci n'étant plus lysées immédiatement après leur transfusion.

Donc, tant que persiste le processus de lyse plaquettaire (probablement lié à la présence de l'endotoxine) et en l'absence de syndrome hémorragique, il semblerait inutile d'envisager un apport de plaquettes.

D'autre part, la lyse des plaquettes aurait en théorie l'effet défavorable (par l'intermédiaire du facteur 4) de précipiter la fibrine, peut-être même en dépit d'une héparinothérapie convenable.

4 - Malgré les troubles de l'hémostase, surtout la thrombopénie, et les doses d'héparine injectées, les saignements n'ont pas été très importants : l'aspiration a été sanglante les trois premiers jours, mais ce saignement n'a pas entraîné d'hypovolémie notable

L'apparition au 10e jour, de meloena, alors que tous les troubles de l'hémostase étaient corrigés, avec baisse de l'hématocrite de 38 à 31 %, fut le seul incident hémorragique notable. Ce meloena disparut progressivement après réduction des doses de calciparine. L'hypothèse d'une chute d'escarre de la muqueuse digestive a été avancée.

5 - L'évolution des différents facteurs de l'hémostase en fonction du traitement a été notée dans des tableaux récapitulatifs et sur un diagramme.

Il faut remarquer qu'après les 3 premières transfusions plaquettaires, il y eut une nette diminution de l'hypocoagulabilité (contrôlée par le temps de Howell ou un thrombo-élastogramme après la 1re transfusion plaquettaire).

Après la 4e transfusion de plaquettes, il ne fut pas observé de lyse plaquettaire (lors du comptage des plaquettes), il n'y eut pas d'augmentation de la coagulabilité et il semble que le processus de lyse plaquettaire avait cessé.

6 - Il reste à signaler que la ventilation assistée un moment envisagée à cause de courts épisodes d'arythmie du cycle respiratoire, a pu heureusement être repoussée, les risques hémorragiques liés à l'intubation étant importants.

II - Observation 2

- Bien que le méningocoque ait été retrouvé lors des hémocultures, et que le liquide céphalo-rachidien (L.C.R.) soit purulent, le purpura a été minime et l'évolution sous traitement très rapidement favorable.

- Il y a eu, sinon un épisode de choc, du moins un collapsus modéré avec tension artérielle différencielle pincée jusqu'au lendemain de l'admission. La diurèse est restée normale.

- L'étude de la coagulation a montré des anomalies de l'hémostase évoquant plutôt le premier jour une souffrance hépatique : taux de prothrombine à 42 % (plaquettes et fibrinogène normaux).

Le 2e jour, les anomalies de l'hémostase sont en faveur d'une C.I.V.D., en dépit de l'abaissement du facteur VII.

- La transfusion de 5 concentrés plaquettaires et d'un flacon de sang frais, associée au traitement héparinique, ne fait pas augmenter le taux des plaquettes au chiffre théorique souhaité. Cependant, on ne constate pas cette fois de lyse plaquettaire au microscope.

- Les doses d'héparine nécessaires pour obtenir une hypocoagulabilité satisfaisante n'ont pas été aussi fortes que dans l'observation n° 1.

- Le phénomène d'hypercoagulabilité lié en partie à la destruction plaquettaire semble avoir cessé le 10.5.71, c'est-à-dire 4 jours après le début de la maladie, comme semblent le montrer le temps de Howell et le temps de thrombine qui sont alors normalement influencés par la dose d'héparine injectée.

oOo

A la suite des remarques suscitées par ces 2 observations, on peut s'étonner de la différence de gravité quant à l'évolution chez l'un et l'autre malade.

Une hypo ou agamma-globulinémie a été recherchée et éliminée chez le premier malade.

Quant à une éventuelle hypoplasie de la rate, notée par certains auteurs (13), il n'est pas permis de conclure sur ce point en l'absence de document anatomique.

oOo

IV - PHYSIOPATHOLOGIE ET DONNEES ANATOMIQUES SUR LES MENINGOCOCCIES SURAIGUES

A - Physiopathologie

a - L'insuffisance surrénale aiguë

Le rôle d'une insuffisance surrénale aiguë n'est plus admis actuellement à l'origine du choc méningococcique.

Cette théorie avait été envisagée en raison de deux ordres de faits : chez un certain nombre de sujets existe une nécrose hémorragique des surrénales à l'autopsie ; d'autre part l'évolution favorable de certains cas traités par les corticoïdes a pu faire penser que les troubles hémodynamiques étaient liés à cette nécrose hémorragique surrénalienne.

On oppose maintenant à cette conception physiopathologique les arguments suivants :

1 - L'inconstance de la nécrose hémorragique des surrénales et l'absence de séquelles (insuffisance surrénale chronique) chez les sujets guéris.

2 - La rapidité d'apparition des troubles circulatoires, alors qu'après surrénalectomie bilatérale, l'insuffisance surrénale n'apparaît qu'après un certain délai.

3 - Les différences, sur les plans cliniques et biologiques, entre choc des méningococcies fulminantes et choc de l'insuffisance surrénale aiguë.

4 - L'absence de réponse constante et indiscutable au traitement cortcoïde, alors qu'une authentique insuffisance surrénalienne répond constamment et parfaitement au traitement hormonal.

b - Le choc endotoxinique

Une injection intraveineuse unique d'endotoxine méningococcique peut entraîner un état de choc très comparable à celui qu'ont les malades en état de choc au cours des méningococcies, à condition d'injecter une dose suffisante, chez le chien et d'autres mammifères de laboratoire.

Dans le choc endotoxinique expérimental, les phénomènes hémodynamiques du choc apparaissent liés à des modifications portant sur le système vasculaire périphérique où serait séquestrée une partie de la masse sanguine, c'est-à-dire dans les territoires capillaires et veineux.

On admet et on a démontré histologiquement que des phénomènes de coagulation intravasculaire ont lieu dans les territoires capillaires de nombreux organes.

c - La réaction de Shwartzman généralisée

Un autre modèle expérimental qui permet d'étudier le choc endotoxinique et la coagulation intravasculaire est la réaction de Shwartzman généralisée, qui peut être reproduite grâce au protocole expérimental classique :

On injecte à de jeunes lapins une première dose d'endotoxine - dose préparante - intraveineuse.

Après un intervalle déterminé (entre 12 et 24 heures) une seconde injection d'endotoxine I.V. est faite (dose déclenchante).

En quelques heures, la majorité des animaux développe une nécrose corticale rénale due aux thrombi fibrineux dans les vaisseaux glomérulaires, ce qui est chez le lapin la marque de la réaction de Shwartzman généralisée. D'autres organes sont atteints mais de façon moindre : poumons, foie, rate, myocarde.

Pour expliquer schématiquement ce phénomène (67) on pense que la première injection d'endotoxine bloque le système réticulo endothélial (qui normalement et dans de certaines limites capte et épure de la circulation les

grosses molécules de fibrine créées, les facteurs de la coagulation activés et l'endotoxine.

La 2e injection d'endotoxine, déclenchante, fait reprendre le phénomène (c'est-à-dire la C.I.V.D.) et cette fois le S.R.E. ne peut plus épurer les macromolécules de fibrine et l'endotoxine. Il s'ensuit la réaction généralisée de Shwartzman ou phénomène de Sanarelli-Shwartzman.

Plusieurs conditions sont nécessaires pour que se produise la réaction généralisée de Shwartzman (9)

- un espacement adéquat des 2 injections d'endotoxine (entre 12 et 24 heures),
- la présence de leucocytes (une granulopénie empêche la réalisation du phénomène).
- Bien que les plaquettes soient sans doute un médiateur dans le déclenchement de la C.I.V.D., par l'action lytique de l'endotoxine sur les plaquettes, leur présence n'est pas nécessaire à la réalisation du phénomène de Shwartzman.

De plus, c'est avec la toxine méningococcique que le phénomène de Shwartzman se produit le plus souvent.

* Certains facteurs peuvent favoriser la survenue du phénomène de Shwartzman :

- le "blocage" préalable du S.R.E. par du thorotrast ou du bleu trypan permet la réalisation du phénomène de Shwartzman avec 1 seule injection I.V. d'endotoxine.
- La gestation.

* A l'inverse, l'HEPARINE à dose suffisante (15 mg./kg.) (4) faite avant et après l'injection "déclenchante" a un effet protecteur et empêche l'apparition du phénomène de Shwartzman.

Mais l'héparine ne protège pas contre l'injection intraveineuse unique d'une dose léthale de toxine méningococcique.

Enfin, et surtout l'héparine n'a pas de valeur curative dans le phénomène de Shwartzman.

Ainsi le phénomène de Sanarelli-Shwartzman permet chez l'animal une étude très approchée des phénomènes du choc toxi-infectieux chez l'homme.

B - Anatomo-pathologie

Les meilleurs critères de coagulation intravasculaires étant anatomiques, différents auteurs ont rapporté les constatations suivantes :

1 - Cartier et Coll. (12) rapporte le cas de 6 malades décédés de méningococcies fulminantes.

A l'autopsie, à part 1 cas où le décès était très retardé par rapport au choc, dans tous les autres cas sont décrites des anomalies portant sur :

- les surrénales
- la rate
- la muqueuse digestive
- le poumon
- parfois le myocarde.

- Surrénales : hématome bilatéral 1 seule fois, généralement piqueté hémorragique ou destruction partielle de la glande. Microthrombi fibrineux fréquents.

- Reins : chez les malades morts précocément, pas d'anomaliees précises...

- Rate : congestion

- Myocarde : dans 1 cas, petits foyers disséminés de nécrose et coronaires normales.

- Muqueuse gastrique : congestive et hémorragique.

- Poumons - foie - pancréas = congestion de degré variable fréquente.

Sauf dans les surrénales, les microthrombi fibrineux sont donc assez rares dans cette série de malades et on ne peut parler anatomiquement de microthrombi disséminés.

2 - Hardaway (36) trouve au contraire qu'il existe une évidence anatomique, entre autres, de la C.I.V.D., et pense que ces microthrombi disséminés seraient trouvés dans 95 % des cas lorsqu'on les recherche attentivement.

Il classe les thrombi en différents types :

- thrombi plaquettaires
- thrombi fibrineux, moins fréquents

- thrombi de globules rouges, très fréquents,

- thrombi globulaires, très nombreux. Les globules rouges isolés, ou accolés à plusieurs, étant recouverts de dépôts de fibrine.

- Thrombi de leucocytes mis en évidence par l'accolement des leucocytes le long des endothéliums de la microcirculation.

Hardaway accorde à ces différents types de thrombi une valeur pour le diagnostic de C.I.V.D. et est donc moins restrictif que d'autres (72) qui ne tiennent compte que des thrombi fibrineux.

Il affirme donc la constance de la C.I.V.D. dans les chocs infectieux et lui donne une responsabilité dans l'entretien et le déclenchement du choc.

3 - D'une étude récente (1967) de A.M. Szekely et Amstutz (72) il ressort que sur 30 malades décédés de choc infectieux (4 de ces malades avaient une méningococcie fulminante) ou pouvaient parler biologiquement de C.I.V.D. dans 9 cas.

Sur ces 9 malades décédés, 4 n'avaient aucune traduction anatomique de C.I.V.D. (microthrombi trop rares ou absents). Mais ceci ne permet pas d'affirmer l'absence de microthromboses au cours de l'évolution du choc, car on sait que les phénomènes de coagulation intravasculaire et de fibrinolyse peuvent évoluer parallèlement. Les auteurs suggèrent ainsi de voir dans la C.I.V.D. non pas un mécanisme pathogénique fondamental, mais simplement un événement possible, inconstant au cours du choc toxi-infectieux.

oOo

V - EVOLUTION ET PROBLEMES THERAPEUTIQUES

A - Evolution

- Parmi 55 cas de méningococcies fulminantes colligées dans la littérature entre 1965 et 1971,

  - 23 cas ont eu une évolution favorable
  - 32 cas ont entraîné la mort.

- Leur âge se répartit ainsi (pour 44 malades)

  - 19 ont 15 ans ou plus
  - 25 ont moins de 15 ans.

- La plupart des malades, avec état de choc ont reçu une héparinothérapie (Cf. tableau), l'exploration de l'hémostase montrant des signes compatibles avec une C.I.V.D. :

  - plaquettes ↘
  - fibrinogène ↘
  - T.P. et cofacteurs ↘
  - T. de Howell allongé
  - et parfois présence de P.D.F. dans certaines études (18).

- La mortalité générale est de 58 % (32/55)
- La mortalité des malades non héparinés = 61 % (11/18)
- La mortalité des malades héparinés = 53 % (17/32)

Auteur	Année	Nombre de cas	Nombre de guérisons	Traitement héparinique lorsque CIVD très probable	Age des malades
Abildgaard	1967	1	1	Oui	2 ans $\frac{1}{2}$
A. de Coninck	1969	1	1	oui mais tardif (pratiquement non)	12 ans
Corrigan	1970	5	4	oui	2-3-15-19-20 mois
Charlas Vialatte	1970	3	3	oui	11 mois-2 ans-9 ans $\frac{1}{2}$
Cartier - Emile-Szekely	1966	11	5	non	6guérisons:4-8-19-25-35-43 ans 5 décès:16-20-21-43-53 ans
Dennis	1968	1	0	oui	21 ans
Evans	1969	5	0	oui 4 fois non 1 fois	2 mois 17-20-20-25 ans
Fishbein	1969	1	1	non	19 ans
Mac Gehee	1967	6	1	oui 5fois (1guérison) non 1 fois	1 guérison 66 ans 5 décès (4mois-6mois (2-8-55 ans
Winkelstein	1969	6	3	oui 3 fois(guérisons) non 3 fois (décès)	Ne mentionne pas l'âge de ses malades
Koller	1965	1	0	oui	53 ans
Najjar	1969	8	2	oui	- 3 mois - 4 mois -2-3-5-5$\frac{1}{2}$-7-10 ans
Gibert Amstutz	1969	5	1	?	?
Beal	1971	1	1	oui	22 ans
		55	23		

Les différences de pourcentage ne sont pas significatives. De plus, ces courtes séries de malades ne sont malheureusement pas comparables.

- D'après certains auteurs :

  - Amstutz - Gibert - Szekely (3)
  - Corrigan (18)
  - Mac Kay (cité par Amstutz).

L'héparine ne diminue pas de façon significative la mortalité dans les méningococcies fulminantes, lorsqu'il existe des troubles de la coagulation à type de C.I.V.D. associés à un état de choc.

- En revanche, d'autres auteurs semblent favorables au traitement héparinique malgré des résultats parfois défavorables :

  - Abildgaard (1)
  - Charlas, Vialatte (19) (60 bis)
  - Evans (23) malgré une série défavorable
  - Mac Gehee (50).

- Aucun de ces auteurs n'a signalé de complications de l'héparinothérapie bien que celle-ci soit donnée parfois alors que le sang du malade est déjà hypocoagulable (2, 18).

- Les doses d'héparine utilisées ont été pour presque tous les auteurs de l'ordre de 1 mg./kg. renouvelé toutes les 4 heures, lorsque l'évolution le permettait. Pour des adultes, les doses ont donc souvent été de l'ordre de 250 à 300 mg./jour.

- La tendance actuelle serait de donner des doses généralement moindres qui ne rendraient le sang du malade que normocoagulable.

Il est donc difficile de se faire une idée juste de l'efficacité de l'héparinothérapie dans les méningococcies fulminantes à travers les opinions des différents auteurs, en partie à cause du nombre limité de malades étudiés et de la difficulté de comparer des maladies de gravités différentes.

Cependant, associée à un traitement correct du choc, correction rapide de l'acidose, remplissage vasculaire principalement, associé à la perfusion de catécholamines (Isoprénaline, Dopamine (24)-) et au besoin glucagon (7)

et hémisuccinate d'hydrocortisone, l'héparine n'entraîne pas d'aggravation du syndrome hémorragique.

L'héparine est nécessaire lorsqu'on décide de transfuser du fibrinogène (31) ou des plaquettes dans le choc endotoxinique.

Dans certains cas de choc apparaissant secondairement (50), le traitement héparinique étant peu dangereux, peut-être aurait-on intérêt à effectuer un tel traitement de façon préventive.

B - Les facteurs de pronostic

Stiehm et Damrosch avaient dégagé en 1966 5 éléments considérés comme facteurs de gravité :

- purpura extensif
- état de choc
- absence de réaction méningée : L.C.R. contenant moins de 20 cellules/mm^3
- V.S. normale $<$ 10,
- leucocytose normale $<$ 10.000

Pour Stiehm et Damrosch, l'association de 3 ou plus de ces facteurs rendait le pronostic défavorable.

Pour Hardaway, la C.I.V.D. survient communément dans les états de choc et joue une part importante dans le choc sévère ou réfractaire.

Il estime de même que l'aggravation des troubles de la coagulation est un facteur de très mauvais pronostic (31), l'évolution étant alors très probablement fatale.

Actuellement, pour la plupart des auteurs, le pronostic est lié à l'évolution de l'état de choc, c'est-à-dire à la rapidité et à l'efficacité de traitement du choc.

- Il est donc permis de se demander si l'héparine a sa place dans le traitement du choc, lorsqu'existent des anomalies de l'hémostase évoquant une C.I.V.D. ; ou d'une autre manière, C.I.V.D. et choc irréversible sont-ils indépendants ou liés l'un à l'autre ?

L'expérimentation dans le choc endotoxinique a donné récemment des résultats variables, nuls ou défavorables pour l'héparine ... (3).

Il est également intéressant de rapporter l'opinion de Mac Kay : "la C.I.V.D. ne joue qu'un rôle mineur dans l'évolution du choc endotoxinique.

Les effets vasomoteurs de l'endotoxine sont encore mal compris, mais on ne peut attendre des anticoagulants qu'ils préviennent ou atténuent le choc endotoxinique".

Il semble donc que tous les avis ne soient pas en faveur de l'héparine, tant lors d'expérimentation que d'après l'étude de courtes séries de malades, dont les conclusions doivent cependant être envisagées avec réserve.

Il est permis du moins de remarquer que l'héparine ne semble pas avoir d'effets nocifs dans de telles conditions.

Dans notre observation n° 1, il semble que l'héparine ait été utile pour entretenir l'hypocoagulabilité au cours des transfusions de concentrés plaquettaires.

L'hypercoagulabilité aurait pu en effet, en l'absence de traitement par l'héparine, être à l'origine de la reprise du processus de C.I.V.D.

C - Attitude thérapeutique pratique

Ainsi peut-on se demander quel traitement doit être adopté, en pratique, en présence de troubles de la coagulation à type de C.I.V.D., lors d'un choc endotoxinique.

1 - Traitement du choc infectieux

Il est indispensable de traiter efficacement et rapidement le choc.

La C.I.V.D. étant créée et entretenue par le ralentissement circulatoire, la mauvaise perfusion capillaire (31, 36), l'acidose, il importe de restaurer un bon débit capillaire par le remplissage vasculaire, les drogues vaso-dilatatrices (31) ou autres et corriger l'acidose.

a - Donc après correction de l'acidose et mise en place d'oxygénothérapie, le remplissage vasculaire afin de rétablir une volémie efficace est assuré par :

* du sang conservé (qui a l'inconvénient par rapport au sang frais de ne plus contenir de plaquettes, ni les facteurs labiles : f. V et f. VIII).

* Ou des solutions macromoléculaires.

L'élément de surveillance le plus précis demeure la surveillance de la pression veineuse centrale, afin de s'assurer d'un remplissage vasculaire suffisant et d'éviter les accidents de surcharge.

b - L'isopropyl Noradrénaline ou Isoprénaline assure la vasodilatation périphérique et peut être administrée à la condition d'un traitement efficace : "le remplissage vasculaire" rétablissant la volémie, et d'une correction préalable de l'acidose.

c - Dans le choc endotoxinique, le traitement théoriquement préférable, mais rarement réalisable en pratique serait l'exsanguino-transfusion (3, 27) qui permet un remplissage vasculaire et en même temps et surtout une épuration de l'endotoxine, des produits de dégradation de la fibrine (P.D.F.), des complexes solubles.

Cette exsanguino-transfusion, faite de façon préférentielle avec du sang frais ou datant de moins de 24 heures (73) peut, sinon, être faite avec du sang conservé à condition de transfuser également mais en quantité moindre du sang frais pour empêcher un abaissement trop marqué des facteurs V, VIII et des plaquettes (56).

2 - Traitement des troubles de la coagulation :

a - L'héparine : il semble logique d'en donner pour éviter la consommation de facteurs au fur et à mesure de leur apport sous forme de sang complet.

Pour Amstutz, Gibert et collaborateurs, ce risque est théorique et les auteurs n'ont pas observé ce phénomène (3) lors de l'exsanguino transfusion (27).

Hardaway, bien qu'il n'insiste pas outre mesure sur l'héparinothérapie dans ces cas-là, signale cependant qu'il l'associe au traitement lorsqu'il doit perfuser du fibrinogène (31).

Dans l'observation n° 1, chaque transfusion de plaquettes était suivie d'une augmentation de la coagulabilité (que des doses importantes d'héparine suffisaient à peine à compenser).

Dans le cas de C.I.V.D. isolée, sans état de choc, l'héparinothérapie semble indiquée (6).

b - Le dextran 70 peut être donné comme un anti-agrégant des plaquettes, ainsi que l'acide acétylsalicylique.

c - Les antifibrinolytiques seraient à utiliser avec prudence (risque d'aggravation de la C.I.V.D.), même quand il existe une fibrinolyse pathologique.

d - Les thrombolytiques - Pour Raby (62), ils ne sont à employer qu'à la phase d'hypocoagulabilité du processus de C.I.V.D., mais avant la survenue de la phase de fibrinolyse. En fait, ils sont bien difficiles à manier...

3 - La corticothérapie :

Les corticoïdes sont indiqués au moins pour éviter une insuffisance surrénale aiguë.

Il faut noter que certains auteurs (10) ont signalé en 1966 un effet aggravant de la prednisone sur la C.I.V.D. et qu'en revanche Paupe et Charlas (60 bis) soulignent parmi leurs avantages, la diminution des résistances périphériques et du taux des catécholamines circulantes.

4 - Le traitement anti-infectieux

Son urgence et son caractère massif sont soulignés par tous les auteurs.

L'ampicilline à forte dose (12 - 16 g.) par voie veineuse associée à la streptomycine ou la gentamycine en cas de méningococcie, a remplacé le traitement classique : pénicilline G. associée au chloramphénicol et aux sulfamides.

Au total, il ressort des nombreux travaux consacrés aux méningococcies fulminantes que l'évolution du choc conditionne le pronostic.

La plupart des malades décédés sont morts en 24 à 48 heures dans un tableau de choc malgré le traitement par l'héparine.

Chez notre premier malade, l'état de choc a été rapidement maîtrisé et cependant les signes de C.I.V.D. ont persisté jusqu'au 3e jour soit 1 jour de plus que les signes hémodynamiques de choc. L'héparine a donc semblé efficace, associée au sang frais, aux plaquettes et au P.P.S.B.

Cependant cette C.I.V.D. a été suivie pendant plusieurs jours (4 jours) d'une thrombopénie qui a nécessité des transfusions de plaquettes que l'on a associées à un traitement par héparine.

Ces transfusions plaquettaires semblaient nécessaires du fait de l'intensité de la thrombopénie (entre 10.000 et 20.000/mm^3).

Il est toutefois difficile de l'affirmer sans réserves et on ne peut en apporter la démonstration absolue.

D'autant plus que chez les malades qui ont guéri de méningococcies fulminantes avec C.I.V.D., les auteurs signalent que le retour à la normale des plaquettes, plus tardif que celui du fibrinogène et des cofacteurs de la coagulation, s'est toujours fait spontanément après plusieurs jours.

oOo

Dans un domaine totalement différent, ayant trait aux phénomènes nécrotiques proprement dits, il est permis de faire quelques remarques.

A. de Coninck (17) estime souhaitable une collaboration précoce entre médecin et chirurgien afin de pratiquer éventuellement des incisions longitudinales de décharge, en cas de nécrose circulaire, pour éviter un effet de garrot dû à la nécrose ; ces mesures permettraient peut-être d'éviter parfois une amputation.

Enfin, il n'a pas été rapporté, à notre connaissance du moins, dans la littérature, d'autres exemples d'artériographies effectuées au cours des mois qui ont suivi la maladie. Les lésions d'artériopathie généralisée découvertes chez ce jeune homme de 18 ans, en plus de leur gravité pronostique, sont un élément supplémentaire en faveur de l'existence d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

Peut-être ces faits s'inscriraient-ils aussi en faveur d'un traitement par anti-coagulant, qui a un intérêt certain s'il est suffisamment précoce.

Peut-être pourrait-on envisager également l'éventualité d'une action préventive, sur la C.I.V.D., d'un tel traitement par l'héparine.

Mais il n'en reste pas moins que l'on doit souligner les incertitudes qui persistent encore dans ce domaine, et rappeler, comme le fait D. Vergoz la prudence dans l'administration de l'héparine lorsque la certitude d'un phénomène de coagulation intravasculaire n'est pas établie.

oOo

VI - CONCLUSIONS

- Les méningococcémies suraiguës sont des infections d'une extrême gravité, entraînant la mort dans plus de la moitié des cas, essentiellement par l'intensité du choc endotoxinique.

- Si le traitement du choc endotoxinique est actuellement bien codifié et occupe, avec l'antibiothérapie et la correction des anomalies métaboliques, une place prépondérante, le traitement à opposer aux troubles de l'hémostase soulève encore actuellement de très difficiles problèmes.

- Les troubles de l'hémostase paraissent répondre, chez un certain nombre de sujets, à un syndrome de C.I.V.D. Ils peuvent ainsi justifier dans de tels cas un traitement par l'héparine, dont l'intérêt semble se situer surtout à la place initiale de la maladie.

- Mais plusieurs ordres de faits rendent compte de l'extrême difficulté à adopter une attitude thérapeutique univoque :

- l'éventualité à l'origine du syndrome hémorragique, d'autres mécanismes, différents de ceux impliqués dans la C.I.V.D.

- l'impossibilité où l'on est fréquemment de réunir rapidement les éléments nécessaires pour le diagnostic biologique du trouble de coagulation,

- l'urgence des décisions thérapeutiques qui doivent être prises en l'absence de signes de certitude.

- Aussi ne doit-on envisager le traitement du syndrome hémorragique des méningococcies qu'avec une grande prudence.

* l'exsanguino transfusion, réalisée en partie avec du sang frais, paraît dans l'ensemble la méthode la plus logique et la moins dangereuse.

* Le traitement par l'héparine pourrait être indiqué lorsqu'on soupçonne l'existence d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, à condition de l'utiliser assez tôt, de restaurer au préalable, dans la mesure du possible, les facteurs de coagulation, de se limiter à une posologie modérée, et de se rappeler l'instabilité des troubles de coagulation propre à ces malades.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur G. MANIGAND

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur MONSAINGEON

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

VII - B I B L I O G R A P H I E :

1 - ABILDGAARD C.F., CORRIGAN, SEELER, SIMONE, SCHULMAN. -

Meningococcemia associated with intravascular coagulation.
Pediatrics 40 = 78, 1967.

2 - ALLEN D.M. -

Heparin Therapy of Purpura Fulminans -
Pediatrics 38 = 211, 1966.

3 - AMSTUTZ Ph., GIBERT C., SZEKELY A.M. -

Les anomalies de l'hémostase dans le choc infectieux.
Coagulation 2 = 37, 1969.

4 - AMSTUTZ Ph. -

La coagulation sanguine au cours du choc expérimental.
Thèse Paris. 1964.

5 - AMSTUTZ Ph. -

Syndromes de défibrination.
Gazette Médicale de France - 76, n° 28, 1969.

6 - BEALL R., USTACH T.J., FORKER A.D. -

Meningococcemia without meningitis presenting as cardiac temponade.
Survival with Disseminated intra-vascular coagulation.
American J. of Medicine. 51 = 659. nov. 71.

7 - BERNARD S., DUCHESNE G., HERMAN B. -

Utilisation du glucagon en perfusion continue dans le traitement des états de choc.
Presse Médicale - 79 = 267, 1971.

8 - BILSKI-PASQUIER G., PROST R.J. -

Purpuras.
Encyclopédie Méd.-Chir. SANG - 1970 - 13.021 - A_{10}.

9 - BOIVIN P. -

Conséquences physio-pathologiques de l'hémolyse intra-vasculaire. Hémolyse et coagulation intravasculaire -
in : "Problèmes actuels de Réanimation" 1970 - Librairie ARNETTE.

10 - BLIX et JACOBSEN. -

Intravascular Coagulation. A possible accelerating effect of Prednisone.
Act. Med. Scand. 180 = 723, 1966.

11 - BOUVIER C.A., BERTHOUD S. -

Les équivalents humains du phénomène de Sanarelli-Shwartzman.
In : "Journées de Réanimation Médico-Chir. de NANCY" -
4e série - mai 1966. page 540 - 1967 - SPEI. Ed. Paris.

12 - CARBON et POCIDALO. -

Choc endotoxinique expérimental.
Revue du Praticien - Paris - 19 = 3.127. 1969.

13 - CARTIER, EMILE, SZEKELY. -

Méningococcies et Choc - in : "Journées de Réanimation de l'hôpital Claude-Bernard"
ARNETTE éd. 1966.

14 - CELERMAJER J.M. -

Meningococcic Septicemia - Report of 2 cases treated with isoprotérenol and heparin.
Austr. Paediat. 2 = 169, 1966.

15 - CHATRING B., REVOL L., DENHAUT G. -

Experience Lyonnaise des transfusions de plaquettes.
Revue franç. Transfus. 13. Supplement. au n° 1. p. 423. 1969.

16 - CHIEN S., DELLENBACK R.J., USAMI S. -

Effect of Endotoxine on the transfer of fibrinogene from plasma to lymph.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. - 118 = 1.187. 1965.

17 - CONINCK (A. de). -

Syndrome de Waterhouse - Friderícksen avec gangrène généralisée des extrémités.
Ann. de Chirurgie Plastique. 14 = 50, 1969.

18 - CORRIGAN J., JORDAN C. -

Heparin Therapy in Septicemia with disseminated intravascular coagulation -
The New-England J. of Med. octobre 1970 - p. 778.

19 - CHARLAS J., THIEFFRY J.C., MADELIN J.C., DARDENNE Ph., MEYER B., PAUPE J., et VIALATTE J. -

Intérêt de l'héparine dans le traitement du purpura fulminans méningococcique. - A propos de 3 observations -
Semaine des Hôpitaux de Paris. Annales de Pédiatrie - 17 = 553. 1970. Août-septembre.

20 - DENNIS L.H., and Al. -

J.A.M.A.
205 = 133. 1969 (July 15).

21 - DESPREZ R.M., HOROWITZ H.I., HOOK E.W. -

Effect of bacterial endotoxin on rabbit platelets.
I - Platelet agregation and release of platelets factors in vitro.
J. Exp. Med. 114 = 857, 1961.

22 - EMILE, AMSTUTZ. -

Méningococcies fulminantes in "Progrès en pathologie infectieuse" par Vic-Dupont 1967.
Flammarion éd. - PARIS 89-108.

23 - EVANS R.W., GLICK, KIMBALL, LOBELL. -

Fatal intravascular coagulation in meningococcal sepsis.
Americ. J. of Medicine - 46 = 910, 1969.

24 - FEVRIER C., COLIN L., HANQUET M. -

La dopamine dans le traitement du choc -
Revue Méd. Liège - 25. 6 = 173. 1970.

25 - FISHBEIN R.H. -

Purpura Fulminans : an analysis of the lesion and its treatment.
J. Pediat. Surg. 4 = 320. 1969.

26 - GIBERT C., AMSTUTZ Ph., SZEKELY A.M., POCIDALO J.J. -

Anomalies de l'hémostase au cours du choc infectieux chez l'homme.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. XIV = 451. 1969.

27 - GIBERT C., AMSTUTZ Ph., VACHON F., V. Vic-Dupont. -

Conséquences de l'exsanguino-transfusion sur les désordres de l'hémostase au cours du choc infectieux post-abortum.
Revue Méd. Suisse Romande. Tome 91 - n° 10. octobre 1971.

28 - GOOD R.A., THOMAS L. -

Studies on the generalized Shwartzman reaction I - General observations concerning the phenomene.
J. Exp. Méd. 96 = 605, 1952.

29 - GOOD R.A., THOMAS L. -

Studies on the generalized Shwartzman reaction
II - The production of bilateral cortical necrosis of the kidneys by a single injection of bacterial toxin in rabbits previousby treated with Thorotrast or Trypan blue.
J. Exp. Med. - 96 = 505. 1952.

30 - GOOD R.A., THOMAS L. -

Studies on the generalized Shwartzman reaction.
IV - Prevention of the local and generalized Shwartzman reaction with heparin.
J. Exp. Med. 97 = 871, 1953.

31 - HARDAWAY R.M. -

Disseminated intravascular coagulation (D.I.V.C.) in Experimental and Clinical shock.
American J. of Cardiology : 20 = 161. 1967.

32 - HARDAWAY R.M., HUSNI E.A., GEEVER E.F., NOYES H.E., BURNS J.W. -

Endotoxin shock - A manifestation of intravascular coagulation.
Ann. Surg. 154 = 791. 1961.

33 - HARDAWAY R.M., JOHNSON D. -

Clotting mechanism in endotoxin shock.
Arch. Int. Med. 112 = 775. 1963.

34 - HARDAWAY R.M. and WEISS F.H. -

Intracapillary clotting as the etiology of shock.
Arch. Surg. 83 = 851. 1961.

35 - HARDAWAY R.M. -

Shock and D.I.V.C.
Thromb. Diath. Haemorrh. 1966 - Supplem. 20 - 121.

36 - HARDAWAY R.M. -

Syndrome of Disseminated intravascular.
Coagulation - 1966 - CC. Thomas Ed. Springfield (Illinois).

37 - HARDAWAY R.M. -

Pathological evidence of D.I.V.C. in human shock p. 249 in "D.I.V. Clotting - Brinkhous, Wright, Kollar, Streuli, Duckart".
1966. 1 Vol. 430 pp. F.K. Schattauer Verlag Ed. Stuttgart.

38 - HARDAWAY R.M., JAMES P.M. Jr., ANDERSON R.W., BRADENBERG C.E., WEST R.L. -

Intensive study and treatment of shock in man.
J.A.M.A. 199 = 779. 1967.

39 - HINSHAW L.B., VICK J.A., CARLSON C.H. -

Role of Histamine in Endotoxine shock.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104 = 379. 1960.

40 - HJORT, RAPAPPORT, JORGENSEN. -

Purpura fulminans - Report of a case successfully treated. with heparin and hydrocortisone. Review of 50 cases from the litterature.
Scand. J. Haemat. 1 = 169. 1964.

41 - JOSSO, AMIEL, BERNARD J.J., DORMONT, DREYFUS, NAJEAN, SOULIER. -

Est-il aujourd'hui démontré que certaines fibrinopénies aiguës traduisent des coagulations intravasculaires massives ?
Prese Médicale 75 = 1989. 1967.

42 - KLASTERSKY Jean. -

Les septicémies causées par les bacilles à gram négatifs.
La nouvelle Presse Médicale - 15 janvier 72. 1. n° 3.

43 - KOLLER. -

Clinical and genetic aspects of coagulopathies. With special emphasis on generalized intravascular Clotting.
Ann. of Int. Med. 62 = 744. 1965.

44 - KOWALSKI E. -

Fibrinagen derivatives and their biologic activities,
Seminar in Hematology. 5 = 45. 1969.

45 - LARRIEU M.J. et MARCEL G.A. -

Enseignement fourni par l'hémostase en Réanimation in "Réanimation et Médecine d'urgence" par Goulon et Rapin. 1969.
L'Expansion Ed.

46 - LASCH H.G., KRECKE H.J., BOHLE A. -

Physiopathologie du phénomène de Sanarelli-Shwartzman.
Med. et Hyg. 21 = 1.099. 1963.

47 - LASCH H.G., HEENE, HUTH K., SANDRITTER W. -

Pathophysiology, clinical manifestations and therapyof consumption coagulopathy.
Americ. J. Cardiology. 20 = 381. 1967.

48 - LEE L. -

Reticulo endothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction.
J. Exp. Med. 115 = 1.065. 1962.

48 bis - LEVIN J., POORE T.E., YOUNG N., MARGOLIS S. -

Gram-negative Sepsis : Detection of Endotoxemia with the LIMULUS Test.
Ann. Int. Med. 76. Number 1 - janvier 1972.

49 - LITTLE J.R. -

Purpura fulminans treated successfully with anti-coagulation.
J. American. Med. Ass. (J.A.M.A.) 169 = 36, 1959.

50 - MAC GEHEE W., RAPAPPORT, HJORT. -

Intravascular coagulation in fulminant meningococcemia.
Ann. Int. Med. 67 = 250. 1967.

51 - MAC KAY D.G. -

Progress in D.I.V.C.
Californ. Med. 1969 - 111 = 186 et 279.

52 - MAC KAY D.G., MUELLER-BERGHAUS G. -

Therapeutic implications of D.I.V.C.
Amer. J. of Cardiology - 20 = 392. 1967.

53 - MAC KAY D.G., SHAPIRO S.S. - (2 références). -

Alteration in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin.
I - In Vivo : Generalized SHWARTZMAN reaction.
J. Exp. Med. 107 = 353. 1958.
II - In Vitro : J. Exp. Med. 107 = 369, 1958.

54 - MAC KRY D.G. -

D.I.V.C. - An intermediary mechanism of Disease.
NEW-YORK - HOEBER, HARPER et ROW. 1965.

54 bis - MARGARETTEN W., MAC ADAMS A.J. -

An appaisal of fulminant meningococcemia with reference to Shwartzman phenomen.
Amer. J. Medic. 25 = 868. 1958.

55 - MASON J.W., KLEEBERG U., DOLAN, COLMAN. -

Plasma Kallikrein and HAGEMAN Factor in gram negative bacteriemia.
Ann. Int. Med. 73 = 545. 1970.

55 bis - MIGNE J., CHANFREAJ J.M., DUBOIS J. et R. MONTEIL. -

Effets comparatifs in vitro des macro-molécules industrielles sur les facteurs de l'hémostase.
Rev. Franç. Transfus. 13 Supplemt. au n° 1. 427, 1969.

56 - MILLER R.D., ROBBINS, TONG, BARTON. -

Coagulation defects associated with massive blood transfusions.
Ann. Surg. Vol. 174. n° 5. - nov. 1971.

57 - MUELLER-BERGHAUS G., GOLDFINGER, MARGARETTEN MAC KAY D.G. -

Platelet factor 3 and the generalized Shwartzman reaction.
Thromb. Diath. Haemorrh. 18 = 726. 1967.

58 - NAJJAR S.S., AHMAD. -

Heparin Therapy in fulminant meningococcemia.
J. Pediat. 75 = 449, 1969.

59 - NIEMETZ J., NOSSEL. -

Activated coagulation factors : in cico and in vitro studies.
Brit. J. Haemat. 16 = 337. 1969.

60 - LIPINSKI B., WORINSKI K. -

Detection of soluble fibrine monomer complexes in blood by means of protamine sulfate test.
Thromb. Diath. Haemorrh. 20 = 44. 1968.

60 bis - PAUPE J., CHARLAS J. -

Traitement du purpura fulminans méningococcique.
Le Journal des Agrégés - 1970 - 3 = 569.

61 - RABY. -

Coagulations intravasculaires disséminées.
MASSON éd. - PARIS 1970.

62 - BAILLET - BOY - RABY - VERGOZ. -

Encore la consommation ...
Concours Médical 1970 - 21 - II - 92, 8.

63 - RUBENBERG M.L., BAKER L.R.I., MAC BRIDE J.A., SEVITT L.H., BRAIN M.C. -

Intravascular Coagulation in a case of clostridium perfringens septicemia. Treatment by exchange transfusion and Heparin.
Brit. Med. J. - 4 = 271, 1967.

63 bis - SANARELLI G. -

De la pathogénie du choléra.
IX - Le choléra Expérimental.
Ann. Inst. Past. 38. 11, 1924.

64 - SORIA J., SORIA C., YVER J., GIRARD M.L., SAHAMA M. et G. BILSKI-PASQUIER (Paris). -

Inhibition de l'hémagglutination (test de Merskey) dans les coagulopathies de consommation.
Presse Médicale - 79 n° 22 - 1er mai 1971.

65 - CONARD J., SAMAMA M., G. BILSKI-PASQUIER, J. BOUSSER. -

Test de gélification du plasma par l'alcool dans le diagnostic de C.I.V.D.
Presse Médicale - Tome 79 - n° 24 - 15 mai 1971.

66 - SHWARTZMAN G. -

Phenomenen of local tissue reactivity -
1937 - HOEBER - NEW-YORK.

66 bis - SHWARTZMAN G. -

A new phenomenon of local skin reactivity to B. typhosus culture filtrates.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1928 - 28 = 560.

67 - SIMONE J. -

Disseminated intravascular coagulation.

68 - SMITH S.P. et Al. -

Pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction.
Arch. Path. 85 = 459. 1968.

69 - STERNON J., SCHOUTENS E., CORNIL A. -

Les septicémies à bacilles gram négatif. A propos de 100 cas (1966 - 1969).
Act. Clin. Belg. 25 = 215, 1970.

70 - STIEHM et DAMROSCH. -

Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severaly ill patient.
J. Pediat. 68 = 457, 1966.

71 - STREIFF F., LARCAN A., PETERS A. -

Le syndrome de C.I.V.D., coagulopathie de consommation ; syndrome de défibrination.
Presse Médicale : 75 = 1.885, 1967.

72 - SZEKELY A.M., AMSTUTZ Ph. -

Coagulation intra vasculaire et choc toxi-infectieux.
Arch. Anat. Path. Semaine des Hôpitaux (Supplément) 16 n° 4. p. 313. 1968.

73 - VERGOZ D. -

Coagulopathies de Consommation. Définition et limite d'application d'un concept, notamment dans le domaine des états de choc.
Presse Médicale - 79. N° 10. 431, 1971.

74 - VERGOZ D., VIALETTES Th., SARRADE-LOUCHEUR C., PERROT J., SALIOU A. -

Les effondrements du complexe prothrombique provoqués par anoxie hépatique chez l'homme.
Rev. Med. Chir. des mal. du foie. 45. n° 2. 105, 1970.

75 - VERSTRAETE M. -

Diagnostic et traitement de la C.I.V.D.
Semaine Hôp. Paris - 44 = 636, 1968.

76 - VIDAL J.L. -

A propos de 9 cas de purpura fulminans - Mécanisme physiopathologique. Ses rapports avec le choc endotoxinique. Déductions thérapeutiques.
Thèse Méd. 60 p. - Paris 1965.

77 - WADDELL W.B., SALTZMAN H.A., FUSON, HARRIS. -

Purpura gangrenosa treated with hyperbaric oxygenation.
J. American. Méd. Assoc. 191 = 971. 1965.

78 - WEST R.L., JENNINGS P.B., HARDAWAY R.M., LUNDBERG E.A. -

Effect of Heparin on the decrease in blood coagulation factor activity associated with experimental endotoxemia.
Ann. Surg. 1967. 351 = 165.

79 - WINKELSTEIN A., SONGSTER C.L., CARAS, BERMAN, WEST. -

Fulminant meningococcemia and disseminated intravascular coagulation.
Arch. Int. Med. - 124 = 55, 1969.

oOo

74 - VERROZ D., VIALETTES Th., BARELDE-LOUCHEUR C., PERROT J., BALIOU A. -
Les effondrements du complexe prothrombique provoqués par anoxie
hépatique chez l'homme.
Rev. Med. Chir. des mal. du foie. 45, n° 2. 105, 1970.

75 - VERSTRAETE M. -
Diagnostic et traitement de la C.I.V.D.
Semaine Hôp. Paris - 44 = 636, 1968.

76 - VIDAL J.L. -
A propos de 9 cas de purpura fulminans - Nécessité physiopathologique.
Ses rapports avec le choc endotoxinique. Déductions thérapeutiques.
Thèse Méd. 60 p. - Paris 1965.

77 - WADDELL W.R., SALTZMAN H.A., PUDOM, HARRIS. -
Purpura fulminans treated with hyperbaric oxygenation.
J. American Med. Assoc. 191 = 971. 1965.

78 - WEST R.L., JENNINGS P.B., HARDAWAY R.M., LINDENBERG E.A. -
Effect of Heparin on the decrease in blood coagulation factor
activity associated with experimental endotoxemia.
Ann. Surg. 1967. 331 = 165.

79 - WIMMELSTEIN A., SOMESTEE O.I., CARAS, BERLIN, WEST. -
Pulmonary meningococcemia and disseminated intravascular coagulation.
Arch. Int. Med. - 124 = 55, 1969.

ooo